

JP 49-66660 A

Description

1. Title of the invention

Process for asymmetric production of chrysanthemic
5 acid ester

2. Scope of claims for patent

Process for production of an optically active
chrysanthemic acid ester which comprises the first step
10 comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-
dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex
having an asymmetric ligand to produce an optically active
2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-
dicarboxylic acid diester and the second step comprising
15 conducting partial hydrolysis reaction of the above-
mentioned optically active dicarboxylic acid diester
followed by conducting decarboxylation reaction to produce
an optically active chrysanthemic acid ester.

3. Detailed Description of the Invention

20 The present invention relates to a process for
asymmetric production of chrysanthemic acid ester.

For more detail, the present invention is a process
for production of an optically active chrysanthemic acid
ester which comprises the first step comprising reacting a
25 diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene

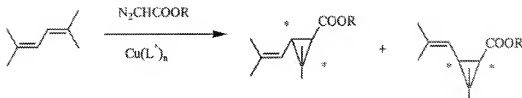
in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial
5 hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.

2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1-
10 carboxylic acid diester (hereinafter, referred to as the chrysanthemic acid) is an important material as a raw material of synthesized pyrethroid type insecticides, and since it has two asymmetric carbons within a molecule, there are four stereoisomers of d-trans, l-trans, d-cis and
15 l-cis isomers. Among them, it has been known that d-trans and d-cis isomers are especially effective as the raw materials of insecticides. The chrysanthemic acid which can be obtained from natural pyrethrum has a trans-structure.

20 Two methods are considered to produce an optically active chrysanthemic acid using synthetic method. One is a method comprising conducting the optical resolution of racemic body once produced and the other is a method comprising conducting directly asymmetric synthesis of it.

25 The present inventors have been confirmed in studied

of the asymmetric synthesis of the chrysanthemic acid ester, and we have ever found that a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester comprising reacting a diazoacetate with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand.



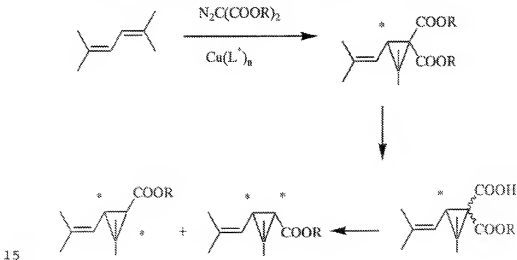
However, in the former invention, an object of selectively producing only desired one kind among four kinds of stereoisomers of chrysanthemic acid was not necessarily achieved, since in this case, the chrysanthemic acid ester was always produced in a form of mixture of trans and cis isomers and even if an asymmetric synthesis of d-isomer is succeeded for trans isomer, it is difficult to predict if excess d-isomer is obtained or excess l-isomer is obtained for cis-isomer.

If the asymmetric synthesis of a combination of d-trans and l-cis isomers can be achieved, this method can become an important process for stereoselective production of only d-trans isomer, since l-cis isomer can be easily derived to d-trans isomer by epimerization reaction.

The present inventors focused on these points and have

more intensively studied and, as a result, they completed newly the present invention.

That is, as described above, the present invention is a process for production of an optically active
 5 chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalononic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-
 10 dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.



The method for conducting the present invention will be illustrated in detail.

In the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester, the asymmetric ligand of the asymmetric copper complex used as the catalyst is not particularly limited as far as it has an asymmetric structure and is a neutral molecule or ion having an ability of coordinating to copper or copper ion. Examples of the atom coordinating to copper atom include nitrogen, phosphorous, arsenic, antimony, oxygen, sulfur and selenium, and an asymmetric molecule or ion including at least one or more kind among these coordinating atoms is used as the asymmetric ligand. A copper complex including a ligand or anion having a symmetric structure in addition to the asymmetric ligand is also effective. The copper valance may be any of 0, 1 and 2. In actually conducting the reaction, the copper complex may be soluble and insoluble in the reaction system. The catalyst recovered and purified by adequate methods can be used again.

The asymmetric copper complex used as the catalyst and the asymmetric ligand thereof in the first step will be further illustrated.

Among complexes including divalent copper, an

asymmetric complex represented by the below formula:



wherein A is an anion having an asymmetric structure and the charge is generally -1 or -2 and n is representatively
 5 2 or 1 depending on it, , is especially effective. The complex having two kinds of anion whose charge is -1 is also effective.

The anion having the asymmetric structure is not particularly limited, and it is convenient that the
 10 conjugated base of following compounds is used.

Examples of these compound include β -dicarbonyl compound, β -ketoimine, oxyimine, aminoalcohol, amino acid, and carboxylic acid all which have an asymmetric structure.

Among the above-mentioned asymmetric oxyimines, a
 15 Schiff base derived from an asymmetric primary amine and salicylaldehyde derivative is especially superior.

The alcohol part of the diazomalonic acid diester used in the first step is not particularly limited, and a lower aliphatic alcohol is generally used.

20 The method of the first step can be conducted in the absence of a solvent and in 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and conducted by diluting a suitable solvent.

The reaction temperature in conducting the method of the first step is not particularly limited, and a range of
 25 -50°C to 150°C is usually suitable. Especially, in the

case of conducting reaction at a melting point (15°C) of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene or less, a suitable solvent is preferably added to the reaction system. Examples of the suitable solvent include an alkyl-substituted benzene derivative such as toluene.

Next, among the method of the present invention, the second step comprising producing an optically active chrysanthemic acid ester from 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester will be illustrated.

Methods for producing an optically inactive chrysanthemic acid ester from an optically inactive dicarboxylic acid diester described above have been known (Bull. Soc. Chim. France, 1411 (1967)).

The present step is usually carried out by next two steps reaction. That is, the first reaction comprising hydrolyzing the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester partially to derive to the optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoester and the second reaction comprising conducting decarboxylation of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid monoester to derive to the optically active chrysanthemic acid ester.

The method using for the first partial hydrolysis

reaction is not particularly limited, and heating in water or a suitable water-containing solvent and in the presence of an alkali such as sodium hydroxide and potassium hydroxide is usually convenient.

5 The method using for the second decarboxylation reaction is not particularly limited, and the method comprising heating with an amine such as quinoline, 2,2'-bipyridyl and 1,10-phenanthrene in the presence of a catalyst such as copper powder, an inorganic copper salt or
10 an organic copper salt is usually conducted.

The present invention will be illustrated in more detail by way of Examples, but off course, the present invention is not limited by these Examples.

15 Example 1

First step

3.7 g of copper bis[N-S- α -phenyl- β -(p-tolyl)ethyl-salicylaldehydato] was dissolved in 35 g of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and a mixture of 20 g of diethyl
20 diazomalonate and 24 g of the above-mentioned diene was added dropwise thereto over 12 hours. The reaction was conducted with enough stirring under an atmosphere of nitrogen and at first, by heating to 90°C until starting to generate nitrogen gas and then the reaction temperature was
25 kept at 50°C. After detecting generating no nitrogen gas,

unreacted diene was removed by distillation from the reaction mixture under reduced pressure. The residue was further distilled under reduced pressure to obtain 17 g of diethyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate at boiling point 100°C/2 mmHg as an oily product (Yield: 59%). Optical rotation α_D was -0.46° , α_{436} was -1.20° and α_{365} was -2.34° (not dilute, 1 dm).

Second step

(1) Partial hydrolysis reaction

16.5 g of dicarboxylic acid diester obtained in the first step and 4.0 g of potassium hydroxide were dissolved in a solution of 100 ml of water and 100 ml of ethanol, and the mixture was heated and stirred under reflux for 7 hours. Ethanol was removed by distillation from the reaction mixture and then, the acidic product was extracted with ether. The extract was dried over sodium sulfate and then, ether was removed by distillation under reduced pressure to obtain 12.9 g of 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoethyl ester as an oily material (Yield: 87%). Optical rotation α_D was -0.29° , α_{546} was -0.38° and α_{436} was -0.87° (not dilute, 1 dm).

(2) Decarboxylation reaction

11.8 g of the dicarboxylic acid monoester obtained in the above reaction was dissolved in 20 ml of

benzene and the resultant was added dropwise over about 1 hour into a mixture of 2.0 g of copper powder and 50 g of quinoline which kept at about 200°C. Stirring was further continued at the same temperature for 1 hour and generation
5 of carbon dioxide was not detected. The reaction mixture was cooled and then, acidified by dilute hydrochloric acid and the neutral product was extracted with ether. the extract was washed with dilute alkali and water, and then, dried over sodium sulfate. The residue obtained by
10 removing ether by distillation from it was further distilled under reduced pressure to obtain 6.3 g of an oily product at boiling point 40°C to 60°C/2 mmHg. This product was analyzed by gas chromatography, IR, NMR and MS to confirm a mixture comprising trans isomer of ethyl
15 chrysanthemate (34%), cis isomer of ethyl chrysanthemate (31%) and unknown neutral material (35%). Optical rotation showed $\alpha_D +0.38^\circ$ (not dilute, 1 dm) as mixture.

This sample was hydrolyzed and trans-chrysanthemic acid obtained was isolated and purified. Optical rotation
20 $[\alpha]_D$ showed $\alpha_D +0.35^\circ$ (0.8.0, chloroform) as mixture.



特 許 願

昭和47年10月26日

日本国特許庁
特許出願

特許庁長官 三宅 孝 殿

1. 発明の名称

第一層膜エステルの不整合形成

2. 発明者

住所 大阪府高槻市箕田町2丁目27番14号

氏名 藤谷 忠 俊 (ほか1名)

3. 特許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

名称 (209) 住友化学工業株式会社

代表者 長谷川 茂 康



4. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

住友化学工業株式会社内

氏名 市川 正 夫 (561) 特許 代理人

明 細 書

1. 発明の名称

第一層膜エステルの不整合形成

2. 発明の要旨

不均整な配位子を有する銅錯体の存在下に、シアノマロン酸ジエステルと2,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエンとを反応させ、光学活性な2,2-ジメチル-3-（2-メチルプロペニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエステルを製造する第一工程および光学活性な上記ジカルボン酸ジエステルを部分加水分解反応、ついで脱炭酸反応させて、光学活性な第一層膜エステルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一層膜エステルの製造方法。

3. 発明の詳細を説明

本発明は第一層膜エステルの不整合形成に関するものである。

さらに詳しくいえば、本発明は不均整な配位子を有する銅錯体の存在下に、シアノマロン

①特開昭 49-55550

④公開日 昭49.(1974) 6. 27

②特願昭 47-107722

③出願日 昭47.(1972) 10. 26

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

⑤日本分類

6742 43

16 C86

6939 4A

1300421..1

6512 4A

1300G1

7308 4A

1300G2

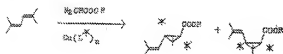
酸ジエステルと3,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエンとを反応させ、光学活性な2,2-ジメチル-3-（2-メチルプロペニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエステルを製造する第一工程および光学活性な上記ジカルボン酸ジエステルを部分加水分解反応、ついで脱炭酸反応させて、光学活性な第一層膜エステルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一層膜エステルの製造方法である。

2,2-ジメチル-3-（2-メチルプロペニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸（以下第一層膜という）は合成ビスエポキシ系硬化剤の原料として重要な物質であるが、一分子中に不飽和基を有しており、ためにオートクレーン、オートクレーン、オートクレーンおよびオートクレーンの立体的異性体として存在する。これらのうち、硬化剤の原料としては、オートクレーンおよびオートクレーン体が特に有効であることが知られている。また天然の殺虫剤より得られる第一

層もエートランス構造を有している。

合成的手法により光学活性第一層を得るには二つの方法が考えられる。一つは一重合したラセミ体を光学分割するものであり、いそ一つは直接不重合合成する方法である。

本発明者らはかねてから第一層エステルの不重合生成について研究を重ねてきたが、先に不均整な配位子を有する錯体の存在下に、ジアゾラン酸ジエステルと2,3-ジメチル-2,4-ヘキサジエンとを反応させることを標準とする光活性第一層エステルの製造方法(以下特発明という)を見出した。



しかしながら前発明の方法においては、第一層の図様の立体異性体のうち、希望する望みのもののみを選択的に合成するという目的は

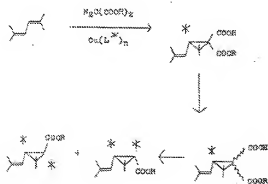
必ずしも達成されなかった。というのはこの場合、生成する第一層エステルは常にトランス体とシス体の混合物であつて、しかもたとえトランス体についてはシス体の不重合反応に成功しても、シス体についてはシス体が過剰に得られるか、シス体が過剰に得られるか、予断が許されなかつたからである。

ところがもしエートランス体とシス体の組合せの不重合反応が達成できれば、これはエートランス体のみを立体選択的に合成する有力な方法となりうる。というのだからシス体はエビ化反応により容易にエートランス体へ過びることが出来るからである。

このような点に着目して、本発明者はさらに研究を重ねた結果、新たに本発明を完成するに至つた。

すなわち、本発明は前述のように、不均整な配位子を有する錯体の存在下に、ジアゾラン酸ジエステルと2,3-ジメチル-2,4-ヘキサジエンとを反応させ、光学活性な2,3-

ジメチル-2,3-(2-メチルプロペニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエステルを製造する第一工程および光学活性な上記ジカルボン酸ジエステルを複分解分解反応、ついで脱炭酸反応させて、光学活性な第一層エステルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一層エステルの製造方法である。



本発明を実施する方法について詳細に説明する。

まず不均整な配位子を有する錯体の存在下に、ジアゾラン酸ジエステルと2,3-ジメチル-2,4-ヘキサジエンとの反応を行ない、光学活性な2,3-(2-メチルプロペニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエステルを製造する第一工程において、標準として用いられる不均整錯体の不均整配位子としては、不均整な構造をもち、しかも銅あるいは銅イオンに配位する能力のある中性分子またはイオンであるなら特に制限はない。銅に対する配位原子としてはたとえば、酸素、リン、ヒソ、アンチモン、酸素、イオウ、セレンなどをあげることができ、これらの配位原子のうち少なくとも一種以上をふくむ不均整な分子またはイオンが不均整配位子として用いられる。また不均整配位子と同時に均整構造を有する配位子あるいは錯イオンをふくむ錯体も有効である。銅の配位子配位としては、 O 、 N がある。

は2のいずれであってもよい。実際に反応を行なうにあたっては、錯錯体が反応系に溶解であるかあるいは不溶であるかには拘束されない。通常の方法により固相、凍結した錯錯体は両者を用いることができる。

第一工程の反応において、触媒として用いられる不均整錯錯体とその不均整配位子についてさらに説明を加える。

この錯錯体を含む錯体のうち次の一般式で表わされるような不均整錯錯体が特に有効である。



ここにL^{*}は不均整な構造を有する陰イオンである。その要項は一般にL^{*}またはL^{*}であり、それに応じてL^{*}はそれぞれL^{*}またはL^{*}の価をとる。またL^{*}がL^{*}の陰イオンL^{*}型を持った錯錯体も有効である。

不均整な構造を有する陰イオンとしては特に制限はないが、次のような化合物の共役塩基を用いるのが特に便利である。

するのが望ましい。通常は錯錯体としては、たとえβピコリンのようなアルキル置換ピコリン錯錯体もあげられる。

つぎに本発明の方法のうち光学活性な2,2-ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)クロロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエステルより光学活性な第一階段エステルを製造する第二工程について説明する。

此の光学不活性な上記ジカルボン酸ジエステルより光学不活性な第一階段エステルを得る方法は公知である(Rupp, Soc. Chim. France, 1971頁(1977年))。

本で最も通常は次の二段階の反応により実施される。すなわち、光学活性な上記ジカルボン酸ジエステルを部分加水分解して光学活性な2-ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)クロロプロパン-1,1-ジカルボン酸を第一段階の反応および光学活性な上記ジカルボン酸モノエステルを第二段の反応させ、光学活性な第一階段エステルに導く第二段の反応である。

第一の部分加水分解反応に用いられる方法としては、特に制限はないが、通常は水酸化ナ

トリウム、水酸化カリウムのようなアルカリの存在下、水あるいは塩基を含む溶液中で加熱するのが便利である。

第二の脱塩酸反応に用いられる方法としては、特に制限はないが、通常は銅あるいは銀、有機銅塩のような触媒の存在下、メノロン、2,2-ジヒドロキシ-1,1-ジフェニルエタンのようなアミン類とともに加熱する方法がとられる。

以下に実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はもちろんこれらのみに限定されるものではない。

実施例1
第一工程
ビス(2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-プロピル)エタール-3-ジカルボン酸ジメチレート(3.7g)を2,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエン-3,5-ジヒドリックとし、2,2-ヘキサプロパン酸ジエタール2.0gと上記ジエニル-3,5-ジヒドロキシ-2,4-ヘキサジエン-3,5-ジヒドリックを2時間かけて蒸留した。

第一工程の方法は、無触媒で2,3-ジメチル-2,4-ヘキサジエン中で実施することも可能であるが、通常は銅塩を添加して反応を行なわせることもできる。

第一工程の方法を行なう際の反応温度としては、特に制限はないが通常は-50℃から150℃までの間が適当である。特に反応を2,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエンの沸点(150℃)以下で行なう際は、反応系に適当な溶媒を添加

する。水酸化カリウムのようなアルカリの存在下、水あるいは塩基を含む溶液中で加熱するのが便利である。

第二の脱塩酸反応に用いられる方法としては、特に制限はないが、通常は銅あるいは銀、有機銅塩のような触媒の存在下、メノロン、2,2-ジヒドロキシ-1,1-ジフェニルエタンのようなアミン類とともに加熱する方法がとられる。

以下に実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はもちろんこれらのみに限定されるものではない。

実施例1
第一工程
ビス(2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-プロピル)エタール-3-ジカルボン酸ジメチレート(3.7g)を2,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエン-3,5-ジヒドリックとし、2,2-ヘキサプロパン酸ジエタール2.0gと上記ジエニル-3,5-ジヒドロキシ-2,4-ヘキサジエン-3,5-ジヒドリックを2時間かけて蒸留した。

反応は強熱器内以下、十分攪拌して行ない、反応温度については最初発生ガスの発生が止まるまでは 90°C まで加熱したが、その後は 90°C に保った。もはや発生ガスの発生が認められなくなった後、反応混合物より未反応のフェニルを減圧下に蒸去した。残留物をさらに減圧で蒸留すると、沸点 $100^{\circ}\text{C}/2\text{mmHg}$ である、2-メチル-3-(2-メチルプロピル)シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエチルエーテル(収率37%)が伯次生成物として得られた。折光率は $n_D^{20}=1.460$, $n_D^{25}=1.450$, $n_D^{30}=1.440$ (無希釈、1cm)であった。

第二工程

(1) 部分加水分解反応

第一工程で得たシカルボン酸ジエチルエーテル 16.5g および水酸化カリウム 4.0g を、水 100ml およびエタノール 100ml の混合物とし、混合物を減圧下、7時間加熱攪拌した。反応混合物よりエタノールを減圧で蒸去した。残留物をさらに減圧で蒸留すると沸点 $40^{\circ}\text{C}/6.0\text{mmHg}$ で伯次生成物 6.3g が得られた。このものは第一希釈エタノールのトランス体(34%)、シス体(31%)および未知中性物質(35%)よりなる混合物であることが、ガスクロマトグラフィー、IR、NMRおよびMSより判明した。

折光率は混合物のため、 $n_D^{20}=1.438$ (無希釈、1cm)を示した。

またこのサンプルを加水分解し、得られたトランス-第一希釈を蒸餾、精製すると折光率 $(n_D^{20})=1.438$ (28.0, クロロホルム)を示した。

特開 第48-86860(4)
 ールを減圧で蒸去した後、酸性生成物をエーテルで抽出した。抽出液を蒸餾で乾燥後、エーテルを減圧蒸去すると2,2-ジメチル-3-(2-メチルプロピル)シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエチルエーテル(収率57%)が伯次生成物として得られた。折光率は $n_D^{20}=1.450$, $n_D^{25}=1.440$, $n_D^{30}=1.430$ (無希釈、1cm)であった。

(2) 脱炭酸反応

先の反応で得たシカルボン酸ジエチルエーテル 16.5g をベンゼン 20ml に溶解し、これを約 200°C に保った無希釈 2.0g とキノリン 5.0g の混合物中へ、約1時間かけて滴下した。さらに1時間同様に攪拌をつづけると、もはや発生ガスの発生は認められなくなった。反応混合物を冷却後、希釈液で酸性とし、中性生成物をエーテルで抽出した。抽出液をホフマンカラムおよび水で洗滌したのち、蒸餾で乾燥し

5. 領付書類の目録

- | | |
|-----------|-------|
| (1) 明細書 | 1通/3頁 |
| (2) 要 任 状 | 1通 |

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発 明 者

住 所 大阪府大阪市日吉台二番町7番14号
 氏 名 中 村 稔 三